

UNIVERSIDAD DE CONCEPCION

INSTITUTO DE FISILOGIA

DIRECTOR: PROF. DR. B. GÜNTHER

Patogenia del Edema Agudo del Pulmón

Tesis de prueba para optar
al título de Médico-Cirujano
de la Universidad de Chile

JUAN CONCHA BARAHONA

CH 842
1947

1947

T
C 744 p
1947

UNIVERSIDAD DE CONCEPCION

INSTITUTO DE FISILOGIA

DIRECTOR: PROF. DR. B. GÜNTHER



Patogenia del Edema Agudo del Pulmón

Tesis de prueba para optar
al título de Médico-Cirujano
de la Universidad de Chile

JUAN CONCHA BARAHONA

1947

AGRADECIMIENTOS:

Al Prof. Dr. B. Günther, por la dirección de este trabajo.

Al Dr. Juan Meyer, por su eficaz ayuda en la parte serológica de este trabajo.

Al Sr. Emilio Poch, por su colaboración en la construcción del aparato de perfusión.

UNIVERSIDAD DE CONCEPCION
Instituto de Fisiología
Director: Prof. Dr. B. Günther

CERTIFICO que el señor JUAN CONCHA BARRAHONA ha realizado su tesis para optar al título de Médico-Cirujano de la Universidad de Chile sobre "PATOGENIA DEL EDEMA AGUDO DEL PULMON" bajo mi control personal.

Dr. Bruno Günther
Director Instituto
de Fisiología

CONCEPCION, 10 de Mayo de 1947.

UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Biología
y Ciencias Médicas
Casilla 10-D

La Comisión que prestó su aprobación a la Memoria del señor JUAN CONCHA BARAHONA, titulada "Patogenia del Edema Agudo del Pulmón", estaba compuesta por los siguientes profesores:

Dr. Francisco Hoffmann, Profesor Titular de Fisiología.

Dr. José Donoso, Profesor Extraordinario de Fisiopatología.

Dr. Luis Hervé, Profesor Extraordinario de Medicina.

FUE APROBADA CON DIECINUEVE PUNTOS

Mínimum 12.

Máximum 21.

Dr. Armando Larraguibel
Decano.

Dr. Hernán Romero
Secretario Accidental.

SANTIAGO, 3 de Junio de 1947.

I.—INTRODUCCION

El presente estudio es la continuación de un trabajo realizado por Urrizola (1) en este Instituto.

Las publicaciones recientes de Luisada y Sarnoff (2) y de Reichsmann (3) concuerdan con las observaciones realizadas por nosotros. Estos autores plantean algunos problemas, que en parte se estudian en el presente trabajo. También se han repetido y controlado con una técnica perfeccionada los experimentos realizados por Urrizola (1) en nuestro Instituto. En la mayoría de los casos se registra la presión arterial y la respiración con el fin de poder analizar minuciosamente los cambios que preceden al edema agudo del pulmón (EAP).

En otra serie de experimentos se obtuvo el EAP en las ratas después de la inyección endovenosa de sueros órgano-específicos, provenientes de conejos especialmente tratados.

II.—MATERIAL Y METODOS

En este trabajo se utilizan en total 70 conejos y 100 ratas; estas últimas exclusivamente en los experimentos con sueros.

Para las investigaciones realizadas en conejos es necesario disponer de un aparato de infusión continua de soluciones fisiológicas, de fácil manejo, y que a la vez nos permita el registro de la presión arterial (PA). Este dispositivo (fig. 1) consta de un depósito de líquido (D), que entrega durante la carga del aparato el líquido a una probeta graduada (S); en seguida el líquido es sometido a presión por el aire comprimido del cilindro (AC), presión que se mide en el manómetro de mercurio (M₁). Este líquido a presión de 25 a 30 cm Hg, sale por un tubo de goma de paredes gruesas que lo conduce a las resistencias de regulación (RA y RV). La primera de estas resistencias (RA) es fija; mantiene un flujo de 3 cc/min que es independiente del valor de la presión arterial. Este volumen-minuto que es suficiente para medir la presión arterial en forma continuada durante varias horas, sin que se produzcan accidentes por coagulación de la sangre en la cánula arterial. La cánula (CA) se introduce en una de las carótidas o en la arteria femoral.

La presión se mide en el manómetro de mercurio (M_2), que está dotado de un inscriptor frontal que permite registrar la PA en el quimógrafo de extensión (Q).

La otra resistencia (RV) es variable, con el objeto de ajustar la velocidad de infusión al valor que se requiere en el experimento (30 ó 40 cc/min). La cánula venosa (CV) se introduce generalmente en la vena yugular.

El registro de los movimientos respiratorios se hace por medio de una cápsula de Marey —también con inscriptor frontal— a la cual se hacen llegar las diferencias de presión generadas en la inspiración y en la expiración.

La intervención, para la colocación de las cánulas, se practica bajo anestesia local con novocaína al 1%.

En cuanto a la infusión ésta se hace con solución de Ringer para mamíferos o con la solución isotónica de NaCl al 9 por mil. En la mayoría de los casos se infunde a temperatura ambiente, ya que después de realizar numerosos controles de infusión a temperatura corporal no se encontró una diferencia esencial entre ambos procedimientos.

Se practican dos tipos de infusión: 1.º infusión continua, y 2.º infusión intermitente. En el primero, después de ajustar la resistencia variable (RV) al flujo requerido, se mantiene éste hasta el final del experimento. En el segundo, una vez graduada la infusión ésta se interrumpe cada 30 segundos; después se vuelve a infundir por igual intervalo de tiempo (30 seg).

La vagotomía se practica en la región cervical; se respeta cuidadosamente el depresor de Cyon y el simpático.

Se estudia la influencia de las siguientes drogas: sulfato de atropina, clorhidrato de lobelina ("Sandoz"), clorhidrato de histamina y novocaína.

Los sueros anti-órganos se preparan según la técnica originalmente propuesta por Masugi (4). El órgano de rata previamente perfundido con solución de NaCl al 9 por mil se extrae y se tritura en un mortero de ágata con una pequeña cantidad de arena cuarzosa. La suspensión de órgano triturado se hace al 10% con Ringer. El líquido que sobrenada después de la centrifugación se inyecta en el peritono del conejo. Las inyecciones (5 cc) se repiten cada 4 a 6 días, hasta completar un total que varía entre 6 y 15 inyecciones. Al término de éstas se sacrifica el animal por sangría; la sangre se recoge en forma aséptica. Al día siguiente se centrifuga el suero y se envasa en pequeños frascos esterilizados, que se conservan en la heladera. Los sueros anti-órgano así preparados se inyectan en la vena yugular de la rata, bajo anestesia etérea. La neutralización de ciertos anti-cuerpos, que se desean eliminar de estos sueros, se lleva a cabo colocándolos en contacto durante algunas horas, con trozos de los órganos respectivos.

Al finalizar todos los experimentos de EAP se practica la autopsia. Se extraen y se pesan al milígramo los pulmones, que

previamente se han secado con papel de filtro. El peso del pulmón se relaciona con el peso del cuerpo en la siguiente forma:

$$RP = \frac{PP \times 1000}{PC}$$

en que RP es la relación pulmonar por mil; PP el peso del pulmón en grs., y PC el peso del cuerpo también en grs.

III.—RESULTADOS EXPERIMENTALES

A.—Infusión de solución salina en la vena yugular del conejo

La inyección de NaCl al 9 por mil en la vena yugular —a temperatura ambiente o a temperatura del cuerpo— produce la muerte de los conejos a los 15 ó 20 minutos (ver tabla N.º 1). La cantidad total infundida depende, en gran parte, de la eliminación simultánea de líquido por la vía renal o peritoneal (ascitis). Por estos motivos los valores oscilan entre 520 y 1020 cc. Estas cifras concuerdan con las observaciones realizadas en nuestro Instituto por Urrizola (1).

En un caso (Obs. N.º 270) la cantidad total infundida es de 1605 cc. No se observa el EAP, hecho que se confirma por la relación pulmonar baja ($RP = 4.3$). La causa de la enorme cantidad de líquido infundido (cercana al peso corporal) se explica por la gran poliuria y por la ascitis marcada que presenta este animal.

B.—Vagotomía doble e infusión salina en la vena yugular del conejo

Si se practica la vagotomía doble (cervical) en el conejo, y al mismo tiempo se infunde por la vena yugular solución de Ringer o solución salina isotónica, la muerte se produce precozmente (entre 4 y 7 minutos). La cantidad total infundida oscila entre 130 y 240 cc. En estos casos la RP alcanza valores mucho más altos que en la infusión de solución fisiológica.

Los valores encontrados por Urrizola (1) en la vagotomía doble con infusión (205 ± 23 cc.) son ligeramente superiores a los nuestros. Esta diferencia se puede atribuir a diferencias técnicas. A excepción de la observación 393 (conejo con tráquea intacta) los experimentos se realizan en animales con intubación traqueal, con el objeto de registrar simultáneamente la respiración. En los experimentos de Urrizola (1) se seccionan ambos vagos y se infunde el líquido en la vena yugular, sin que se intervenga en la tráquea. La pequeña resistencia respiratoria y la alteración de la tráquea producida por la cánula favorece indudablemente la aparición del EAP.

Las contrapruebas de los experimentos anteriormente citados se encuentran en la tabla N.º 2. La apertura amplia de la

tráquea, reduciendo la resistencia respiratoria a un mínimo, modifica los resultados. Las cantidades necesarias para obtener la muerte por EAP aumentan significativamente, acercándose a los valores obtenidos en los conejos intactos (sin vagotomía bilateral). También la RP es más baja que en los vagotomizados anteriormente descritos.

C.—Infusión venosa de solución salina e inyección intratraqueal de diferentes líquidos

Para estudiar la influencia de los líquidos extraños en las vías respiratorias se procede a inyectar en la cánula traqueal una determinada cantidad de solución de Ringer o de goma arábiga en el momento de comenzar la infusión en la vena yugular. Solamente en un caso (Obs. N.º 385) se inyectan 2 cc. de Ringer, cuando ya se han infundido 300 cc.

En esta serie de experimentos se observa (tabla N.º 3) un acortamiento del tiempo total de infusión, una ligera reducción de la cantidad total infundida hasta el EAP, y un aumento de la RP.

De mayor importancia es la inyección endotraqueal de 1 ó 2 cc. de una solución de goma arábiga (Merck) al 20%. El EAP se produce muy rápidamente (a los 5 ó 6 minutos) y la cantidad total infundida por la vena se reduce a valores semejantes a los que se observan en la vagotomía doble.

En experimentos de control, inyectando en la tráquea de animales intactos 1 cc. de solución de Ringer cada minuto, se observa la enorme tolerancia de los conejos a la introducción de líquido en el árbol respiratorio. En total se inyectan, hasta la producción del EAP, entre 11 y 44 cc., cantidades muy superiores a las que utilizamos en los experimentos anteriormente descritos.

D.—Infusión continua de solución salina y resistencia inspiratoria

Al mismo tiempo que se infunde líquido en la vena yugular se conecta la cánula traqueal con una válvula de Müller, cuya resistencia inspiratoria es de —2 a —4 cm. de agua (véase tabla N.º 4A). El EAP se produce en condiciones semejantes a la serie experimental anterior.

Si la infusión se hace en forma intermitente en la carótida derecha, y al mismo tiempo se coloca una resistencia inspiradora de —3 cm. de agua, el EAP se produce precozmente (véase tabla N.º 4B). En este último caso, la irrigación cerebral se hace exclusivamente por las arterias vertebrales, ya que una carótida está ocluida (registro de la PA) y la otra es utilizada para la infusión de solución fisiológica.

E.—Infusión intermitente en la carótida derecha y en la arteria femoral del conejo

Con el objeto de dilucidar la influencia de otras vías de infusión se inyecta en forma intermitente la solución de Ringer a) en la carótida derecha en dirección hacia el cerebro, b) en la carótida derecha hacia el corazón y c) en la arteria femoral. Los resultados se encuentran en la tabla N.º 5). Las cantidades totales infundidas hasta la aparición del EAP son menores cuando se infunde en la carótida en dirección hacia el cerebro, que en las otras modalidades descritas.

F.—Drogas e infusión de solución salina en la vena yugular del conejo

Conjuntamente con la infusión por la vena yugular se administran diferentes drogas, con el fin de observar su influencia en la evolución de los experimentos de EAP.

Se observa (tabla N.º 6) que la *Atropina*, a la dosis de 1,65 mg/kg, no modifica la cantidad de líquido necesaria para producir el EAP. En cambio, una dosis doble reduce considerablemente la tolerancia a la infusión, disminuye la duración del experimento y aumenta la RP.

La *Lobelina* también influye según la dosis inyectada. En la tabla N.º 6 se observa que la dosis de 0,55 mg/kg produce un efecto semejante a la *Atropina*.

Los experimentos con inyección de *Histamina* son interesantes por cuanto una dosis única (0,27 mg/kg) reduce considerablemente la cantidad total infundida (160 y 170 cc.). El resultado es completamente diferente si se utilizan dosis fraccionadas de *Histamina* o se diluye la cantidad total de *Histamina* en el líquido de infusión. En estos casos (Obs. N.º 355 y 357) la cantidad total infundida es muy grande. Esta mayor tolerancia puede atribuirse en parte a la ascitis y en parte a la poliuria marcada que presentan estos animales.

La inyección de *Novocaína* reduce, proporcionalmente a la dosis, la cantidad de líquido necesaria para producir el EAP (véase tabla N.º 6).

En otra serie de experimentos se estudian las consecuencias de la acción simultánea de varias drogas administradas en dosis inferiores a las habituales y en combinación con una pequeña resistencia inspiratoria (—2 cm. agua). Se puede observar (tabla N.º 7) que la combinación de *Lobelina* y *Novocaína* no modifica esencialmente la cantidad total infundida. Más efectiva es la combinación de *Novocaína* con una resistencia inspiratoria (Obs. N.º 374) o bien la acción de *Lobelina* y *Novocaína*, también con resistencia inspiratoria. En un caso (Obs. N.º 389) se produce la muerte por EAP después de haber infundido solamente 200 cc. de solución fisiológica. La relación pulmonar es extraordinariamente alta (RP = 13,8) si se considera la escasa duración (3½ min.) del experimento.

G.—Inyección de sueros órgano-específicos

Finalmente estudiamos la posibilidad de producir el EAP, desencadenando una reacción inmunitaria a nivel del pulmón.

En primer lugar es necesario determinar la tolerancia de las ratas a la inyección de suero normal de conejo. Con este fin se inyecta en la vena yugular de 8 ratas el suero de conejo —a dosis creciente— desde 6 cc/kg hasta 40 cc/kg. Todos los animales resisten estas dosis, presentando sólo disnea o arritmia respiratoria durante la inyección, normalizándose poco tiempo después el comportamiento de ellos. Una de las ratas inyectadas con 40 cc/kg fallece al finalizar la inyección; en la autopsia no se encuentran signos de alteración pulmonar.

El suero “anti-riñón” produce en la mayoría de los casos (tabla N.º 8) un intenso EAP. En un caso, el intervalo transcurrido entre la inyección y la muerte es sólo de 3 minutos; por esta razón las alteraciones pulmonares se reducen a una simple congestión. En los demás casos el EAP es intenso, como lo revelan las RP altas.

Si el suero “anti-riñón” es puesto en contacto previamente con tejido pulmonar, los animales inyectados sobreviven a las dosis letales seguras. No sucede lo mismo si la neutralización del suero “anti-riñón” se hace con tejido renal; en ese caso no se logra impedir la aparición del EAP.

El suero “anti-corazón” posee una acción letal manifiesta. Dosis relativamente bajas causan la muerte de la rata al día siguiente de la inyección. Las alteraciones pulmonares se reducen a pequeños focos hemorrágicos, diseminados en el parénquima pulmonar. Dosis superiores a 7,5 cc/kg producen la muerte a los pocos minutos; sólo en 2 casos (véase tabla N.º 9) se observa el EAP franco; en los demás hubo congestión pulmonar y hemorragias parenquimatosas.

El suero “anti-corazón” neutralizado con tejido pulmonar o cardíaco produce la muerte al día siguiente. En la autopsia se encuentran los pulmones muy congestionados y con manchas hemorrágicas; lo que más llama la atención son las alteraciones hepáticas y la intensa ictericia que presentan estos animales.

Finalmente se ensaya un suero órgano-específico de acción preferente sobre el pulmón. Este suero “anti-pulmón” produce en las ratas el EAP poco tiempo después de haber sido inyectado en la vena yugular externa (véase tabla N.º 10).

El suero “anti-pulmón” puesto en contacto con tejido pulmonar lavado (sin sangre) no pierde su acción letal cuando es inyectado en dosis elevada. No sucede así cuando a este suero se agrega tejido pulmonar total (con sangre); los animales no mueren a consecuencia de la inyección de este suero.

IV.—DISCUSION

La producción del EAP por infusión de líquido en la vena yugular del conejo no depende de la naturaleza del líquido.

Puede inyectarse indistintamente solución fisiológica de Ringer o solución de NaCl al 9 por mil. Tampoco influye la temperatura del líquido inyectado. Si el líquido infundido está a temperatura del cuerpo no se producirá la hipotermia que hemos observado cuando se inyecta la solución a temperatura ambiente.

En cuanto al mecanismo del EAP en estas condiciones, uno de los factores de mayor importancia es la hemodilución, que trae como consecuencia entre otras cosas la disminución de la proteinemia, y con ello la reducción de la presión coloidosmótica de la sangre. La infusión rápida de la solución salina produce hipervolemia y el aumento de la oferta venosa que es la responsable de la hipertensión en la circulación pulmonar. El aumento de la presión arterial pulmonar y la disminución de la presión coloidosmótica son las dos causas más importantes del EAP consecutivo a la infusión rápida del líquido en los conejos intactos.

Si se practica la vagotomía doble la cantidad de líquido que es necesario infundir para producir el EAP es significativamente menor (véase tabla N.º 2), hecho que confirma las observaciones anteriores de Farber (10) y de Urrizola (1). En lo que respecta a la patogenia del EAP en la vagotomía, combinada con infusión de solución salina, Farber (10) admite que la exclusión de ambos vagos produce una parálisis vasomotora a nivel del pulmón. Farber (10) excluye la influencia de la parálisis laríngea por cuanto obtuvo idénticos resultados en los animales vagotomizados que al mismo tiempo fueron traqueotomizados. Recientemente Reichsmann (3) vuelve a ocuparse de la patogenia del EAP después de la vagotomía bilateral en ratas. Después de numerosos experimentos llega a la conclusión que el factor importante en la vagotomía bilateral es la dificultad inspiratoria, y que el EAP por vagotomía doble no es una prueba evidente del mecanismo “neurógeno” del EAP. Si la parálisis laríngea en la vagotomía doble fuese de importancia, entonces el resultado debería ser completamente diferente si se excluye la influencia de la obstrucción laríngea, abriendo ampliamente la tráquea. Los resultados obtenidos por nosotros (tabla N.º 2) confirma las ideas sustentadas últimamente por Reichsmann (3), por cuanto la cantidad total infundida es significativamente mayor cuando la tráquea se encuentra ampliamente comunicada con el exterior.

Estudiamos también la influencia de las resistencias en las vías respiratorias inyectando, al comenzar con la infusión del líquido, una pequeña cantidad de solución fisiológica en la cánula traqueal. Observamos una disminución poco marcada de la cantidad total infundida (tabla N.º 3). Cuando el líquido inyectado en la tráquea es viscoso (solución de goma arábiga) se observa una reducción considerable de la cantidad infundida, y del tiempo total de infusión. Este resultado demuestra la importancia de la presencia de líquido viscoso (mucus) en las vías respiratorias en relación con el EAP. Es interesante hacer notar la extraordinaria tolerancia que tienen los animales intactos a la inyección de solución fisiológica en la tráquea. Se necesitan cantidades considerables (entre 11 y 44 cc.) para que apa-

rezcan signos de EAP, mientras que en los animales en los cuales se infunde al mismo tiempo solución fisiológica por la vena, una pequeña cantidad de líquido en la tráquea favorece la aparición del EAP.

La importancia de la resistencia inspiratoria en la génesis del EAP ha sido señalada por Drinker (11) y recientemente también por Reichsmann (3). Nuestros ensayos con infusión de líquido y con resistencia inspiratoria demuestran que ambos factores suman sus efectos. La resistencia inspiratoria de algunos cm. de agua es perfectamente bien tolerada en el conejo intacto durante varias horas, sin que se produzca el EAP. Si conjuntamente con la resistencia inspiratoria se introduce líquido en el torrente circulatorio el EAP se produce rápidamente (ver tabla N.º 4).

La infusión de líquido en las arterias, ya sea en la carótida o en la femoral, produce también el EAP; más rápidamente, si la infusión se practica en una de las carótidas en dirección hacia el cerebro, mientras que la otra está destinada a la medición de la presión arterial. Estos experimentos se realizan para determinar la importancia de la vía de infusión, ya que Luisada y Sarnoff (2) han demostrado en el perro, que la infusión intermitente de una solución fisiológica produce el EAP en el 89% de los casos cuando la infusión se hace por la carótida y en el 27,7% de los casos cuando la infusión se hace por la arteria femoral.

En el presente trabajo continuamos también el estudio farmacológico iniciado por Urrizola (1). Tanto la atropina como la lobelina, a las dosis indicadas en la tabla N.º 6, favorecen la aparición del EAP. La acción de la atropina, en el sentido de facilitar la aparición del EAP ha sido descrita recientemente por Luisada y Sarnoff (2) en el perro. Sobre la acción de la lobelina no existen datos en la literatura; tampoco respecto a la influencia de la histamina, que nosotros encontramos efectiva cuando se inyecta en dosis única (0,27 mg/kg). La liberación de histamina podría desempeñar un papel importante en la génesis del EAP por el aumento de la permeabilidad capilar que produce esta substancia. Sin embargo, Jarisch y col. (12) no encontraron un aumento de la histaminemia en el EAP "centrógeno", producido por la inyección suboccipital de veratrina.

Hemos ensayado la novocaína por la acción parasimpaticolítica, descrita recientemente por Hazard y Corteggiani (13) con el fin de poder comparar su acción con la de la atropina. Se observa una ligera acción favorecedora del EAP (tabla N.º 6), que es mucho más intensa cuando se administra una dosis inferior de esta substancia en combinación con la lobelina y con una resistencia inspiratoria de —2 cm. de agua.

En los 57 registros de la PA y de la respiración (R) se observa una evolución muy parecida en todos ellos. La presión arterial media (PA) se modifica escasamente durante la infusión (véase fig. 2). Hay hipertensiones transitorias cuando el animal presenta movimientos convulsivos. Los movimientos respiratorios comienzan a disminuir de amplitud al finalizar el experimento. Cuando aparece líquido espumoso en la tráquea

se observan movimientos asfícticos aislados. La presión arterial (PA) presenta, en el momento del EAP, grandes oscilaciones que se deben a la marcada bradicardia y a los extrasístoles que entonces aparecen. Solamente al final del período asfíctico del EAP comienza a declinar la presión arterial.

Durante toda la evolución de los experimentos anteriormente descritos, y aún cuando el EAP está en pleno desarrollo, la presión arterial se mantiene normal o supernormal, hecho que está en contradicción con las teorías patogénicas, que atribuyen el EAP a una insuficiencia ventricular izquierda.

También se inicia en el presente trabajo el estudio de otra posibilidad de producir el EAP experimentalmente; nos referimos a la intervención de ciertos fenómenos inmunitarios que se pueden producir a nivel del pulmón. Para que esto suceda es necesario elegir el procedimiento adecuado. El método ideado por Masugi (4) se ha ensayado hasta ahora para producir alteraciones en el riñón, en el hígado y en el corazón. Es extraño, que los numerosos autores (5, 6, 7 y 8) que han confirmado estos trabajos no hayan descrito como complicación frecuente el EAP en los animales inyectados con suero "anti-riñón", por cuanto nosotros encontramos que la mayoría de nuestros animales inyectados mueren por EAP. Solamente Bauer (9) describe, al inyectar el suero "anti-corazón", alteraciones pulmonares que frecuentemente conducen al EAP. Nuestros experimentos confirman plenamente estas observaciones (tabla N.º 9). En el trabajo original de Masugi (4) aparece descrito, como complicación, en algunos casos la muerte de los animales (ratas) poco tiempo después de haber inyectado el suero "anti-riñón". El autor interpreta estos hechos como consecuencias de un shock de tipo anafiláctico, reacción considerada por él como inespecífica y que no pudo evitar siempre, a pesar de haber inactivado los sueros calentándolos a 56°C durante 1/2 hora. Este procedimiento es, según este autor, capaz de suprimir la toxicidad primaria de los sueros órgano-específicos. El EAP podría deberse en estos casos a la intervención de la histamina puesta en libertad durante la reacción antígeno-anticuerpo a nivel del pulmón. Habla en contra de esta suposición el hecho que las ratas sean extraordinariamente insensibles a esta substancia (véase Gaddum, 1936).

Las alteraciones pulmonares que conducen al EAP tampoco pueden deberse simplemente a la inyección del suero de conejo en la rata. El suero proveniente de un conejo normal es perfectamente bien tolerado, aún a dosis muy superiores a las utilizadas por nosotros en los experimentos con sueros de conejos inyectados a repetición con emulsión de órgano de rata.

La aparición del EAP con cualquiera de los tres tipos de suero revela, que no se trata de una reacción inmunitaria de especificidad absoluta, por cuanto los antígenos provienen de diferentes órganos de la rata (riñón, corazón y pulmón). Esta inespecificidad habla en favor de que todos los sueros contienen anticuerpos contra las proteínas de la rata en general. Las lesiones pulmonares son consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo que se produce a nivel del pulmón, debido

a que los sueros se inyectan en la vena yugular y el primer tejido que se pone en contacto con estos sueros es el tejido pulmonar.

V.—RESUMEN

La infusión de solución fisiológica o de solución salina en la vena yugular del conejo produce el edema agudo del pulmón (EAP) por disminución marcada de la presión coloidosmótica de la sangre y por hipertensión pulmonar.

La presión arterial no se modifica en el transcurso de la infusión; en el período de asfixia del EAP se observa bradicardia y el descenso lento y progresivo de la presión arterial. Estos resultados hablan en contra de la teoría mecánica, que atribuye el EAP a la insuficiencia ventricular izquierda.

La vagotomía doble favorece claramente la aparición del EAP, pues acorta la duración de la infusión endovenosa y reduce la cantidad total de líquido necesaria para producirlo. Una amplia traqueotomía aumenta la resistencia al EAP por vagotomía doble e infusión salina en la vena yugular. La exclusión de ambos vagos favorecen el EAP por la parálisis laríngea.

La introducción de una pequeña cantidad de líquido en la tráquea facilita la producción del EAP, especialmente cuando el líquido es viscoso. Con una resistencia inspiratoria graduada se obtiene un resultado similar.

Se estudia la influencia de varios fármacos sobre el EAP experimental, encontrándose que la atropina, la lobelina, la histamina, la novocaína, o la combinación de varias de estas drogas facilitan la aparición del EAP.

En las ratas se hacen numerosos ensayos con la inyección de sueros provenientes de conejos inyectados previamente, y en forma repetida, con emulsiones de órganos de rata. Con estos sueros se obtuvo EAP de diferentes intensidades al inyectar en la vena yugular de la rata una dosis superior a 6 cc/kg. Los animales de control inyectados con suero normal de conejo toleraron una dosis hasta de 40 cc/kg.



BIBLIOGRAFIA

- 1.—Urrizola, A.—Fisiopatología del edema agudo del pulmón. Tesis, Univ. Chile. 1946.
- 2.—Luisada, A., Sarnoff, S. J.—Amer. Heart J., 1946, 31, 270; 282; 293.
- 3.—Reichsmann, F.—Amer. Heart J., 1946, 31, 590.
- 4.—Masugi, M.—Beitr. z. path. Anat., 1933, 91, 82.
- 5.—Masugi, M., Isibasi, T.—Beitr. z. path. Anat., 1935/36, 96, 391.
- 6.—Weiss, A.—Beitr. z. path. Anat., 1935/36, 96, 111.
- 7.—Fahr, Th.—Klin. Wschr., 1936, 15, 505.
- 8.—Sarre, H.—Dtsch. med. Wschr., 1939, 65, 1661.
- 9.—Bauer, F. C.—Arch. of Pathol., 1946, 42, 222.
- 10.—Farber, S.—Arch. of Pathol., 1940, 30, 180.
- 11.—Drinker, C. K.—Pulmonary Edema and Inflammation. Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass. 1945.
- 12.—Jarisch, A., Henze, M., Amann, A.—Arch. f. Kreislaufforsch., 1940, 7, 301.
- 13.—Hazard, R., Corteggiani, E.—C. R. Soc. Biol. Paris, 1946, 140, 83.
- 14.—Gaddum, J. H.—Gefäßweiternde Stoffe der Gewebe. G. Thieme, Leipzig, 1936, p. 83.

TABLA N.º 1.—INFUSION DE SOLUCION SALINA EN LA VENA YUGULAR DEL CONEJO.

N.º Obs.	Peso (gr.)	Sexo	Cantid. infund. (c.c.)	Liq. inyecta- do y tempe- ratura	Veloci- dad infusión (cc/min)	Tiempo total de inf. (min)	R. P.	EAP	Observaciones
380	1770	M	700	NaCl al 9 (T. amb.)	46.6	15	9.6	+	Ascitis
368	2150	H	730	NaCl al 9 (T. amb.)	45.6	16	8.6	+	Ascitis
400	1630	M	670	NaCl al 9 (26°C)	32.4	21	8.3	+	Ascitis. Micciones frecuentes
369	2800	H	1020	Ringer (T. amb.)	53.6	19	7.67	+	Micciones frecuentes
403	1800	H	520	Ringer (T. amb.)	26.6	19	10.0	+	
270	2200	—	1605	Ringer (37°C)	24.5	65.5	4.3	—	Marcada ascitis y gran poliuria

TABLA N.º 2.—VAGOTOMIA DOBLE E INFUSION EN LA VENA YUGULAR DE SOLUCION SALINA EN EL CONEJO.

N.º Obs.	Peso (gr.)	Sexo	Cantid. infund. (c.c.)	Velocidad infusión (cc/min)	Tiempo infus. (min)	Solución infund. y temp.	R.P.	EAP	Observaciones
271	1800	—	610	36	17	Ringer (37°C)	6.1	+	Amplia apertura de la tráquea
269	1900	—	470	31.2	15	Ringer (34°C)	7.6	+	Tráquea ampliamente abierta
268	2000	—	590	26.8	22	Ringer (32°C)	5.5	+	Tráquea abierta. Ascitis. Poliuria
402	1800	M	150	26	5.75	Ringer (T. amb)	16.1	+	Cánula traqueal
399	1500	M	130	26	5.0	NaCl 9‰ (30°C)	12	+	Cánula traqueal
392	1500	M	160	33.7	5.0	NaCl 9‰ (T. amb)	10.6	+	Cánula traqueal
393	2000	M	240	34.3	7.0	NaCl 9‰ (T. amb)	7.25	+	Tráquea intacta

TABLA N.º 3.—INFUSION VENOSA DE SOLUCION DE NaCl al 9 POR MIL E INYECCION DE LIQUIDO INTRATRAQUEAL.

N.º Obs.	Peso (gr.)	Sexo	Cantid. infund. (c.c.)	Velocidad infusión (cc/min)	Tiempo infus. total (min)	Solución inyectada en la tráquea	R.P.	EAP	Observaciones
381	1500	M	290	32.1	9	2 cc. de Ringer	10.6	+	
383	2300	H	580	52.5	11	2 cc. de Ringer	8.8	+	Ascitis. Poliuria
385	1800	H	440	40	11	2 cc. de Ringer	13.3	+	Inyec. intratraq. a los 300 cc. infunds.
396	2300	M	490	49	10	1 cc. de Ringer	9.5	+	Abdomen globuloso
379	1450	M	130	22.5	6	1 cc. goma aráb. al 20%	9.6	+	
378	1700	M	250	45.5	5	2 cc. goma aráb. al 20%	10.6	+	

TABLA N.º 4.—INFUSION DE SOLUCION DE NaCl AL 9 Y RESISTENCIA INSPIRATORIA EN EL CONEJO.

A) INFUSION EN LA VENA YUGULAR.

N.º Obs.	Peso (gr.)	Sexo	Cantid. infund. (c.c.)	Velocidad infusión (cc/min)	Tiempo infus. (min)	Resistencia inspiratoria (cm. de agua)	R.P.	EAP	Observaciones
373	2250	M	480	53	9	—4	9.3	+	
370	2350	H	430	41	10.5	—4	10.6	+	Poliuria
388	2150	H	540	43.2	12.5	—4	9.3	+	
387	2000	H	470	39.2	12	—2	8.5	+	

B) INFUSION INTERMITENTE (CADA 30 SEG.) EN LA CAROTIDA DERECHA (HACIA EL CEREBRO). REGISTRO DE LA P.A. EN LA CAROTIDA IZQUIERDA.

397	1900	M	310	11	28	—3	9.5	+	
324	1100	H	150	17.6	8.5	—3	8.4	+	

TABLA N.º 5.—INFUSION INTERMITENTE (CADA 30 SEG.) DE SOLUCION DE RINGER EN LA CAROTIDA DERECHA DEL CONEJO Y EN LA ARTERIA FEMORAL. REGISTRO DE LA P. A. EN LA CAROTIDA IZQUIERDA.

A) INFUSION CAROTIDA (HACIA EL CEREBRO).

N.º Obs.	Peso (gr.)	Sexo	Cantid. infund. (c.c.)	Velocidad infusión (cc/min)	Tiempo infusión (min)	R.P.	EAP	Observaciones
310	1200	M	340	17	20	12.9	+	
362	1140	M	345	24	16	7	+	

B) INFUSION CAROTIDA DERECHA (HACIA EL CORAZON).

327	1110	M	415	15.1	27.5	10.42	+	Ascitis
404	2200	H	440	33.8	13	8.2	+	No se registró la P. A.

C) INFUSION EN LA ARTERIA FEMORAL.

405	2000	H	540	60	9	10.5	+	No se registró la P. A.
434	1600	M	410	45.5	9	12.5	+	No se registró la P. A.

TABLA N.º 6.—DROGAS E INFUSION DE NaCl AL 9 EN LA VENA YUGULAR DEL CONEJO.

N.º Obs.	Peso (gr)	Sexo	Droga	Dosis (mg/kg)	Vía de inyección	Cantid. total infund. (c.c.)	Velocidad inf. (cc/min)	Tiempo total infus. (min)	R.P.	EAP	Observaciones
401A	1920	M	Atrop.	1.65	Vena yugular; dosis única	510	51	10	8.34	+	Ascitis
377	1700	M	Atrop.	3.4	Vena yugular; dosis única	280	53	5.25	14.4	+	
371A	1800	H	Lobel.	0.55	Vena yugular; dosis única	200	40	5	10	+	
371	2300	M	Lobel.	0.435	Vena yugular; dosis única	400	40	10	11.3	+	
401B	1800	M	Hist.	0.27	Vena yugular; dosis única	160	10.7	15	11.4	+	
356	1800	M	Hist.	0.27	Vena yugular; dosis única	170	14.1	12	5.1	+	
355	2900	M	Hist.	0.21	Diluc. en liq. infus.	1050	27	39	5.7	+	Ascitis. Poliuria
357	2320	H	Hist.	0.42	V. marginal (d. fraccionado en 4 partes)	680	20.3	33.5	7.7	+	Ascitis
366	2200	H	Novoc.	4.5	Vena yugular; dosis única	550	39.3	14	9.75	+	
365	1900	M	Novoc.	5.2	Vena yugular; dosis única	440	32.6	13.5	12.85	+	Ascitis

TABLA N.º 7.—INFUSION DE SOLUCION FISIOLÓGICA. ACCION COMBINADA DE CIERTOS FARMACOS. RESISTENCIA INSPIRATORIA.

N.º Obs.	Peso (gr.)	Sexo	Droga	Dosis (mg/kg)	Vía de inyección	Cant. total infund. (c.c.)	Velocidad inf. (cc/min)	Tiempo total infus. (min)	R.P.	EAP	Observaciones
390	2050	H	Lobel. Novoc.	0.48 2.4	Vena margin. oreja; dosis única	580	38.7	15	9.7	+	Infusión Lobel. Novoc.
374	2150	M	Novoc.	2.3	Vena yugular; dosis única	310	77.4	4	8.8	+	Infus. Novoc. resist. inspirat. (—2 cm.)
391	2000	H	Lobel. Novoc.	0.50 2.50	Vena margin. dosis única	360	22.6	16	9.7	+	Infus. Novoc. resist. inspirat. (—2 cm. H ₂ O)
389	1800	—	Lobel. Novoc.	0.55 2.7	Vena margin. oreja; dosis única	200	57	3.5	13.8	+	Infus. Novoc. Lobel. Resist. insp. (—2 cm.)

TABLA N.º 8.—INYECCION DE SUERO DE CONEJO (ANTI-RISON) EN LA VENA YUGULAR EXTERNA DE LA RATA.

Suero	N.º Obs.	Sexo	Peso (gr.)	Dosis (cc/kg)	Tiempo inyec. (seg)	Intervalo entre inyección y muerte	R.P.	EAP
AR ₁	320	H	110	9.1	32	45 min.	12.7	+
	318	M	180	11.5	52	3 min.	—	—
	322	M	180	11.5	70	32 min.	10.58	+
	319	H	170	11.8	64	8 min.	16.4	+
	321	H	100	20	77	38 min.	12	+
AR ₂	346	H	260	6.0	—	muy corto	6.9	+
	347	H	230	6.1	—	10 min.	18.2	+
	345	H	220	6.35	—	10 min.	20.0	+
	349	H	250	6.0	—	muy corto	8.0	+
	351	H	250	6.0	—	muy corto	16.8	+

TABLA N.º 9.—INYECCION DE SUERO DE CONEJO (ANTI-CORAZON) EN LA VENA YUGULAR EXTERNA DE LA RATA.

Suero	N.º Obs.	Sexo	Peso (gr.)	Dosis (cc/kg)	Tiempo inyec. (seg.)	Intervalo entre inyección y muerte	R.P.	EAP	Observaciones
AC ₁	416	M	100	5.00	30	Muerte rápida	10.0	—	Muerte por insuf. cardíaca. Pulmonares de aspecto normal.
	418	M	120	6.25	30	Muerte al día siguiente	8.3	—	Híg. friable y obscuro. Ictericia. Corazón blanco. Focos hemorrágicos en los pulmones.
	415	M	100	7.50	30	Muy corto	8.0	—	Corazón dilatado. Pulmones con ligera congestión.
	420	M	120	8.30	40	5 min.	8.3	—	Pulmones intensamente congestionados y manchas hemorrágicas. Corazón blando.
	417	M	120	8.30	25	15 min.	13.3	+	Corazón dilatado e hipotónico.
	414	M	100	10.00	37	5 min.	10.0	—	Congestión pulmonar poco marcada. Corazón dilatado.
	425	M	110	11.90	50	24 min.	18.2	+	
	426	M	100	12.50	—	7 min.	12	—	
	419	M	100	12.50	40	5 min.	11	—	Pulmones congestionados; manchas hemorrágicas. Corazón dilat. y blando.

TABLA N.º 10.—INYECCION DE SUERO DE CONEJO (ANTI-PULMON) EN LA VENA YUGU-
LAR EXTERNA DE LA RATA.

Suero	N.º Obs.	Sexo	Peso (gr.)	Dosis (cc/kg)	Tiempo inyección (seg.)	Intervalo entre inyección y muerte	EAP	R.P.	Observaciones
AP ₁	281	H	220	2.28	lenta	5 hs. 11'	—	1.26	Se sacrifica con CO.
	277	—	210	4.75	lenta	6 hs. 6'	+	9.55	
	274	H	200	7.50	rápida	13'	+	19.0	
	275	H	250	7.50	rápida	8'	+	14.0	
	278	—	160	7.50	rápida	—	+	13.7	
	276	H	190	10.50	lenta	30 hs.	—	16.3	Hepatitis roja pulmonar. Punteado hemorrágico.
AP ₂	293	H	270	3.7	60	No muere	—	—	Disnea y cianosis.
	292	H	225	4.45	60	No muere	—	—	Disnea y cianosis.
	284	—	100	5.0	60	No muere	—	—	Disnea y cianosis.
	295	H	280	5.35	40	Muerte rápida	—	6.8	
	297	M	150	6.67	32	40'	+	10.0	
	286	H	210	7.15	45	No muere	—	—	
	287	H	280	7.15	63	Muerte rápida	+	26.7	
	296	M	140	7.15	30	10'	—	9.3	Disnea intensa.
	288	H	230	8.7	45	12'	+	13.5	
	285	—	100	10	150	5'	+	18	
	298	—	80	12.5	37	No muere	—	—	

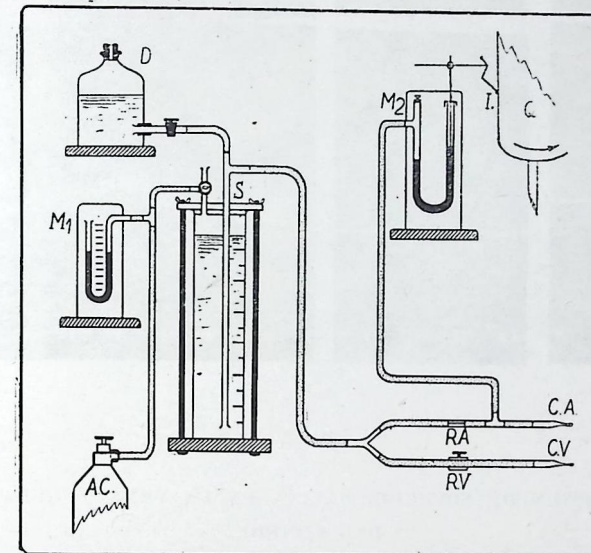


FIG. 1.

Aparato de infusión y registro de la presión arterial.
Descripción en el texto.

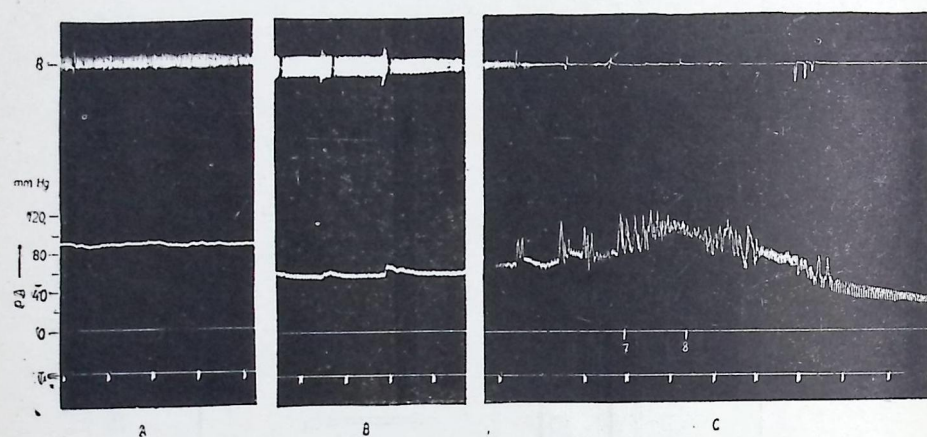


FIG. 2.

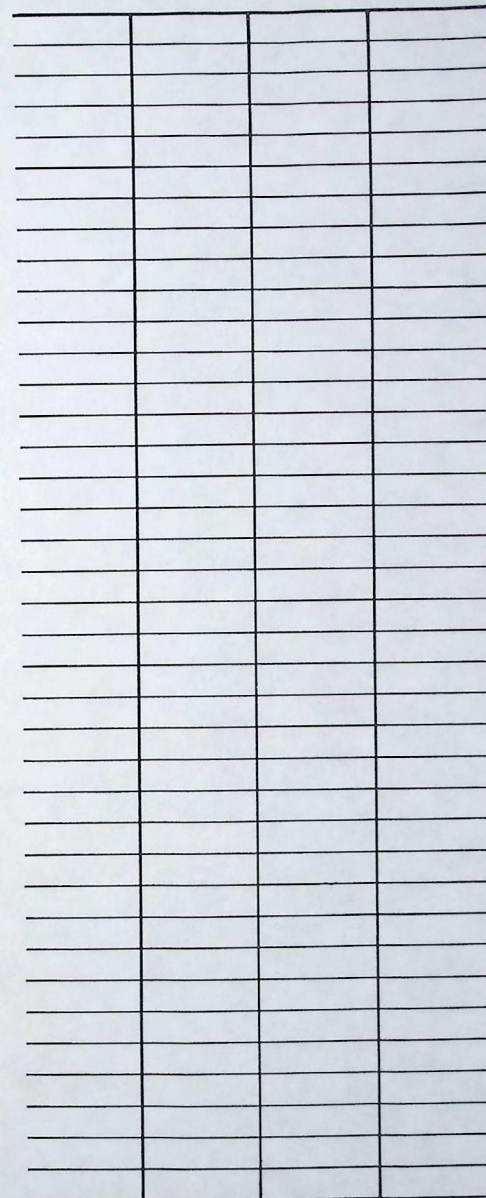
INFUSION DE SOLUCION SALINA EN LA VENA YUGULAR
DEL CONEJO

- A. — Dos minutos después de iniciado el experimento.
B. — Once minutos después de A.
C. = En 7 se suspende la infusión de la solución salina.
En 8 aparece espuma en la tráquea (EAP).

R = Registro de la respiración.

PA = Presión arterial, en mm. de Hg.

T = Marcas del tiempo, cada 15 segundos.



~~~~~  
Litografía Concepción, S. A.  
——— 1947 ———  
~~~~~

